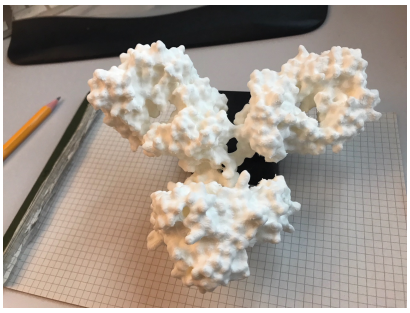
Formation continue : Cours PO-17422

La protéine en volume et en relief



FC- PO
IUFE

tecfa
Technologies de formation et apprentissage

ISB

21 mars 2018

Savoirs scientifiques : Dr. M.C.Blatter
Expertise 3D : Julien Dacosta, Vincent Widmer, Stephane Morand
ainsi que Daniel K Schneider, R. Dewaele, A. Camacho et d'autres à TECFA et Bioscope

Organisation, coordination,Didactique : F. Lombard

Formation continue : Cours PO-17422

La protéine en volume et en relief

Acces rapide au site du cours et documents http://tinyurl.com/proteines-3d

Objectifs

Savoir trouver une sélection de protéines et acides nucléiques dans les banques de données libres et accessibles en classe: ARNt, COX, Histone, insuline, enzyme modèle-substrat, etc.
Savoir convertir en vue de la transférer sur une imprimante 3-D.
Savoir mettre en oeuvre en classe des activités avec les élèves pour explorer les interactions du lien forme-fonction et quelques exemples d'action médicamenteuse

Structure :

A) Introduction didactique des modèles 3D virtuels à l'écran et modèles 3D physiques

B) La place centrale des protéines - Les protéines ont une structure 3D

C) Trouver une protéine intéressante dans une banque de données (PDB) 3D et la visualiser (modèle virtuel)

D) Transformer la structure d'une protéine (PDB) en données pour imprimer .STL

E) Discussion des usages pédagogiques des modèles 3D virtuels et physiques

F) Impression 3D, finition d'une protéine

Définition d'un modèle ?

> « Un modèle scientifique est une représentation abstraite, simplifiée d'un système de phénomènes qui met en évidence et visibilise ses caractéristiques essentielles and peut être utilisé pour générer des explications et des prédictions » (Harrison & Treagust, 2000)
>
> Un modèle est hypothétique, modifiable, pertinent pour certains problèmes, dans certains contextes (Martinand, 2009)

Remerciements

Merci à Daniel Schneider qui à été le pionnier dans l'impression 3D depuis des années et sans qui cette formation n'existerait pas. Merci à Julien Dacosta qui a préparé et imprimé depuis des mois les différents modèles 3D. Merci à Marie-Claude Blatter qui à apporté la connaissance des banques de données et garanti la pertinence scientifique des modèels choisis.

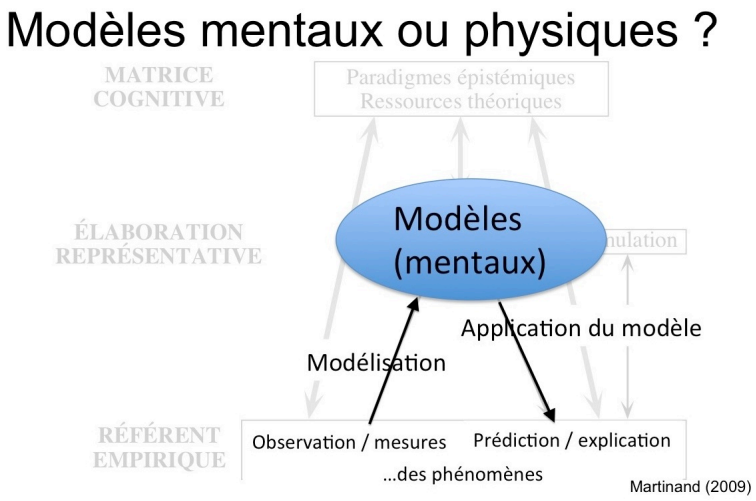
A) Introduction didactique des modèles 3D virtuels à l'écran et modèles 3D physiques

Avec la 3D… la recherche du *Top-modèle* ?

Modèle « vrai » ou modèle pertinent, avec des limites définies ?

Choix des modèles issus de la recherche : *authentique* -> PDB. vs modèles "scolaires".
On ne peu pas table sur le fait que l'élève comprend comme nous le modèle ou l'illustration (Ainsworth, S., 1999

L'élève peut construire un modèle mental : C'est la modél*isation* - si on l'aide



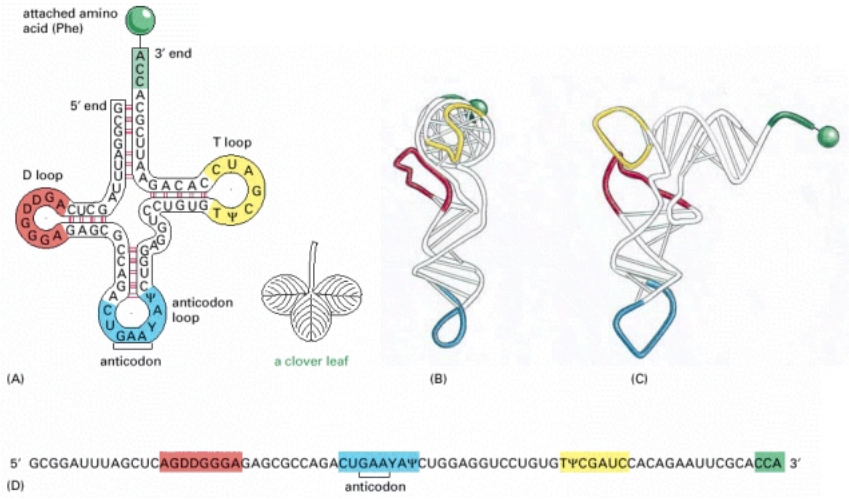


Fig 1: Trois modèles (représentations) de l'ARNt mettant en évidence la structure 3D en perspective 2D et en 2D ainsi que la séquence Source : Alberts, et al. (2002)

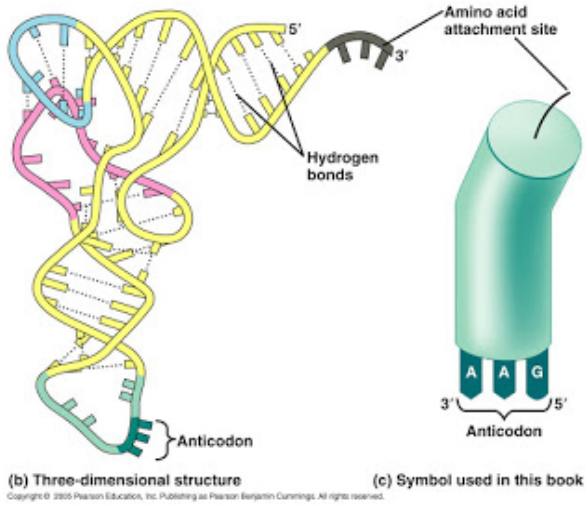


Fig 2: Deux modèles de l'ARNt mis en parallèle pour « faire le lien » ? Source : Campbell, 2007

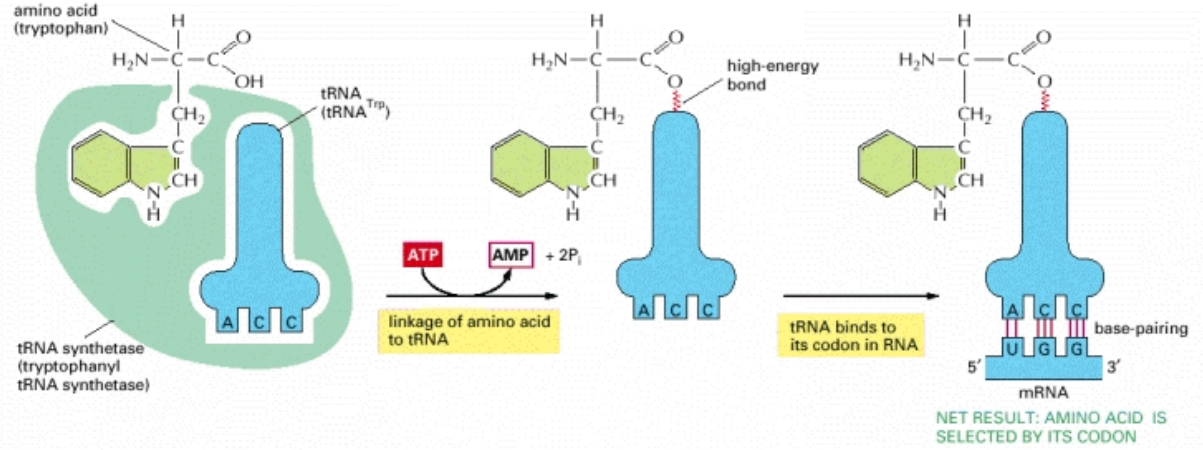


Fig 3 : Ce modèle de l'ARNt en 2D montre d'autres caractéristiques (lien avec l'a.a., énergie, et correspondance avec le codon). Ce modèle est pertinent pour certains problèmes. Source : Alberts, et al. (2002)

Questions qui peuvent guider la réflexion ?

- L'objectif est-il de savoir *reproduire* un modèle ou savoir *l'utiliser* pour prédire / expliquer ?
- Quel modèle pour quel problème ?
- Comment rendre l'élève capable d'utiliser le bon modèle pour un problème donné ?

B) La place centrale des protéines - Les protéines ont une structure 3D

Présentation M.-C. Blatter PDB_protein-drug.pdf

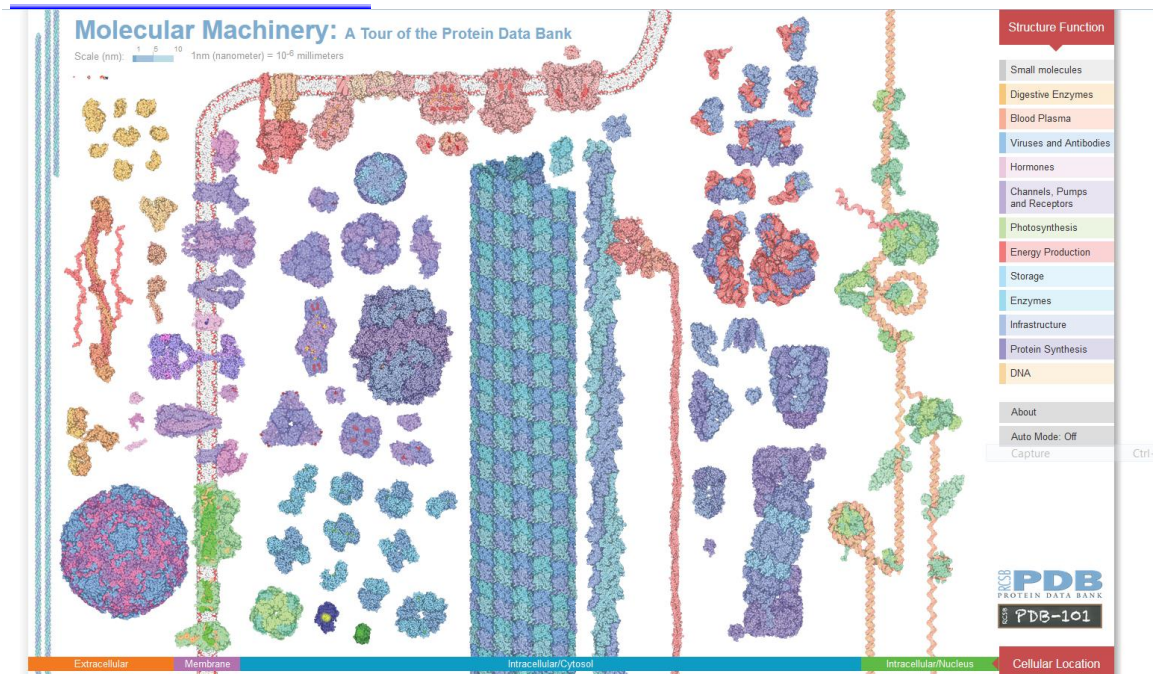
Identifier des protéines pertinentes

C) Trouver une protéine intéressante dans une banque de données (PDB) 3D et la visualiser (modèle virtuel)

Activité I Fiche technique

I a) Découvrir les protéines en 3D

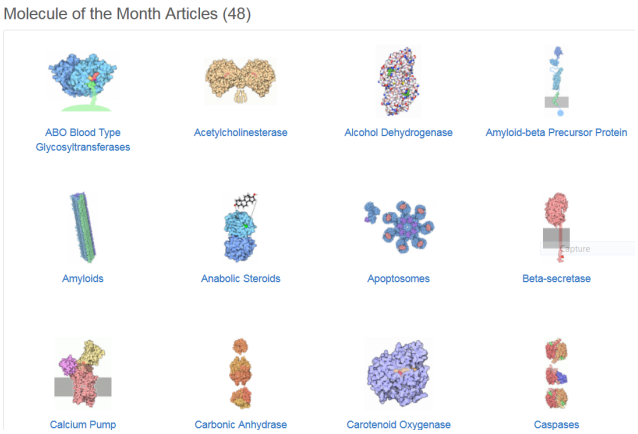
Banque de données PDB : http://mm.rcsb.org/



Cliquer la protéine pour obtenir sa structure et la visualiser

I c) Quelques protéines qui jouent un rôle important pour notre santé

http://pdb101.rcsb.org/browse/you-and-your-health



Activité I : Trouver quelques protéines pertinentes à vos cours

A partir de :

- **poster MM PDB** http://mm.rcsb.org/
- **en rapport avec la santé** http://pdb101.rcsb.org/browse/you-and-your-health
- **depuis Uniprot -> PDB** http://education.expasy.org/cours/PO422/PO422_Liste_3D.pdf

Nom de la protéine ou du complexe	Lien vers UniProtKB/Swiss-Prot (section structure)	Lien vers l'entrée PDB (PDB AC) http://www.rcsb.org/3d-view/NXXX	Remarque
Hémoglobine	HBB_HUMAN HBA_HUMAN	1a00 4hhb* 2hhb	L'hémoglobine est constituée de 2 chaînes HBA et 2 chaînes HBB
COX1 + aspirine COX1 + ibuprofen	PGH1_SHEEP	1pth* 1eqg	
Insuline	INS_HUMAN	2hiu* 1ben	L'insuline est constituée de 2 chaînes (chaîne A : 21 aa, chaîne B : 30 aa). Dans l'entrée 2hiu, la chaîne B ne fait que 29 aa...
Nucléosome	H4_HUMAN	5b40	La structure 3D contient les histones H4, H2A, H2B, H3.2 + ADN
Nucléosome	4_XENLA	1aoi*	H4, H2B11, H33C, H2A1 + ADN
Immunoglobuli	GCAA_MOUSE IGH1M_MOUSE	1igt*	

ne IgG		1igy	
ATP synthase	ATPB_BOVIN	5ara*	Plusieurs sous-unités inclue ATP5B Plus d'info : pdb101.rcsb.org/motm/72
tRNA		4tna	yeast tRNAPhe
TP53 + DNA	P53_HUMAN	3q06	393 aa : aucune structure 3D ne couvre toute la séquence de la protéine
RNA polymérase	RPAB4_YEAST	2e2i*	Plusieurs sous-unités + DNA + RNA
anthrax	LEF_BACAN	1j7n	
GFP	GFP_AEQVI	1bfp 1gfl	Séquence et structure complètes (blue GFP) Green GFP
Répresseur opéron lactose	LACI_ECOLI	1lbh	Multimère de la même chaîne

Valider la structure trouvée (M.-C.Blatter)

Constituer votre liste de protéines pertinentes pour votre enseignement avec pour chacune :

- Le nom
- la fonction,
- l'entrée dans Uniprot (P01308, P68871, etc.)
- l'entrée dans PDB (1aoi, 1igt, etc.) PDB-ID

Inscrire dans une fichier de votre choix (open-office par exemple).

Exemples de questions pour TP de biologie / pour s'en inspirer

On dit parfois que la séquence d'acides aminés (a.a) détermine la fonction de la protéine.

En quoi est-ce correct et en quoi cela est-il incomplet ?

Comment la structure secondaire et tertiaire est-elle établie avec ce que vous avez pu voir jusqu'ici ? (dans quels organites ? Comment ?)

Peut-on actuellement prédire la forme que prendra une protéine à partir de sa séquence ?

Comment détermine-t-on la forme que prend effectivement une protéine ?

Comment la forme constatée détermine-t-elle l'activité de la protéine ?

Comparez la séquence sur UniProtKB, puis la forme 3D pour diverses protéines

- Insuline (http://www.rcsb.org/structure/1ben)
- Immunoglobuline IgG (http://www.rcsb.org/structure/1igy)

Quel lien peut-on voir entre la forme de l'hormone , l'anticorps et leur fonction ?

La forme détermine-t-elle seule la fonction ?

Essayez de déterminer comment la forme d'un anticorps Ig détermine sa fonction ?

- Quelles parties de la protéine pourraient – à votre avis - changer un peu suite à une mutation sans gravement mettre en cause son fonctionnement et finalement réduire la fécondité? Pour quelles autres un changement risque-t-il de nuire au fonctionnement de la protéine ?

Idem pour l'histone? HIST1H4A

Idem pour l'insuline INS

Idem pour le récepteur à la mélanotropine MC1R

Concluez sur le lien entre forme et fonction, les limites du modèle « clé-serrure »

D) Transformer la structure d'une protéine (PDB) en données pour imprimer (STL)

Activité 2 Fiche technique

Etape préalable

- Installez **UCSF Chimera:**
  http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html

Etape 1

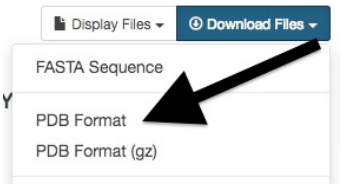
Trouver la structure à partir de son code PDB-AC

- https://www.rcsb.org/

Etape 2

Télécharger la structure de la protéine en format .pdb

'Download Files', choisir PDB Format'



Etape 3:

- Ouvrir le fichier PDB dans UCSF Chimera

Etape 4: Cacher les structures « internes »

- Menu 'Actions', choisir 'Hide'-> Ribbon puis choisir 'Hide'-> Atoms/Bonds

Etape 5: Calculer la surface

- Menu 'Actions' -> 'Surface, choisir 'show'
  - (plusieurs secondes d'attente…)
  - La surface est visible et peut être visualisée en 3D virtuelle

  Si un message d'erreur indiquant une surface trop complexe,
  - Menu préférence -> new surface -> Probe réduire (p.ex 1) Vertex augmenter (p. ex. 2.5)

Etapes **optionnelles**

Pour supprimer une molécule utilisée pour la cristallisation

- Menu Select -> residue -> all non-standard
  - Menu Action -> atoms/bonds / hide ou delete
- Select residue (nucleotides ou aminoacids)
  - action color -> choisir une couleur pour visualiser
  - action hide
- voir Eduardos_Guide_for_Printing_Proteins.pdf pour plus d'options

Etape 6 : Exporter en .STL

- Menu 'File' choisir 'Export Scene' et sélectionner type de fichier[.stl]
- Attention les fichiers peuvent être très gros. Compresser Zip les réduit 2-5 fois !

Etape 7

- Copier le fichier .STL sur une clé USB ou un service de cloud

Etape 8

- Aller vers un geek ou un fablab et imprimer le fichier STL
- Bientôt le SEM proposera l'accès à une imprimante 3D
- Vérifier que l'impression est possible (ajustements probables)

Activité 2 : Se constituer une sélection de fichiers à imprimer (.STL)

Compléter votre liste de protéines pertinentes pour votre enseignement avec pour chacune :

- Le nom
- la fonction,
- l'entrée dans Uniprot (P01308, P68871, etc.)
- l'entrée dans PDB (1aoi, 1igt, etc.) PDB-ID
- **Le fichier .STL**

On peut commencer par :

- Exemples de molécules converties en .stl

Quelques concepts implicites ou qui pourraient poser problèmes aux élèves

Chacun jugera de l'opportunité d'aider les élèves en les mettant en évidence à l'avance ou durant l'activité. En leur disant ou en leur faisant découvrir selon son public ou ses choix pédagogiques

Modèles et vérité ?

Table 4 A learning progression for understanding models as changeable entities

4 Students consider changes in models to enhance the explanatory power prior to obtaining evidence supporting these changes. Model changes are considered to develop questions that can then be tested against evidence from the phenomena.
Students evaluate competing models to consider combining aspects of models that can enhance the explanatory and predictive power.

3 Students revise models in order to better fit evidence that has been obtained and to improve the articulation of a mechanism in the model. Thus, models are revised to improve their explanatory power.
Students compare models to see how different components or relationships fit evidence more completely and provide a more mechanistic explanation of the phenomena.

2 Students revise models based on information from authority (teacher, textbook, peer) rather than evidence gathered from the phenomenon or new explanatory mechanisms.
Students make modifications to improve detail, clarity or add new information, without considering how the explanatory power of the model or its fit with empirical evidence is improved.

1 Students do not expect models to change with new understandings. They talk about models in absolute terms of right or wrong answers.
Students compare their models to assess, if they are good or bad replicas of the phenomenon.

Schwarz, B., et al. (2009)

La nature des obstacles conceptuels : ce qui oriente les explications naïves des élèves ?

" *…Biology education researchers have documented persistent scientifically inaccurate ideas, often termed misconceptions, among biology students across biological domains. In parallel, cognitive and developmental psychologists have described intuitive conceptual systems—teleological, essentialist, and anthropocentric thinking—that humans use to reason about biology. We hypothesize that seemingly unrelated biological misconceptions may have common origins in these intuitive ways of knowing, termed cognitive construals. […] Teleological thinking, Essentialist thinking, Anthropocentric thinking* ."
Coley, J. D., & Tanner, K. (2015). Relations between Intuitive Biological Thinking and Biological Misconceptions in Biology Majors and Nonmajors. CBE-Life Sciences Education, 14(1), ar8. doi: 10.1187/cbe.14-06-0094

Quelques références sur la modélisation

- Quillin, K., & Thomas, S. (2015). Drawing-to-Learn: A Framework for Using Drawings to Promote Model-Based Reasoning in Biology. Cell Biology Education, 14(1), es2-es2. http://doi.org/10.1187/cbe.14-08-0128
- Schwarz, C. V., Reiser, B. J., Davis, E. A., Kenyon, L., Achér, A., Fortus, D., . . . Krajcik, J. (2009). Developing a learning progression for scientific modeling: Making scientific modeling accessible and meaningful for learners. Journal of Research in Science Teaching, 46(6), 632-654. doi: 10.1002/tea.20311 | progression-modeles-modifiables-table4.jpg
- Evrard, T., & Amory, B. (Éd.). (2015). Les modèles: des incontournables pour enseigner les sciences ! : apprendre les sciences de 2 ans 1/2 à 18 ans. Louvain-la-Neuve: De Bœck. intranet.pdf
- Treagust, D. F., Chittleborough, G., & Mamiala, T. L. (2002). Students' understanding of the role of scientific models in learning science. International Journal of Science Education, 24(4), 357-368. doi: 10.1080/09500690110066485
- Pluta, W. J., Chinn, C. A., & Duncan, R. G. (2011). Learners' epistemic criteria for good scientific models. *Journal of Research in Science Teaching*, *48*(5), 486-511. https://doi.org/10.1002/tea.20415
- Coquidé, M., & Le Maréchal, J.-F. (2006). Modélisation et simulation Aster, 43(43). intranet.pdf
- Martinand, J. L. (1996). Introduction à la modélisation. Actes du séminaire de didactique des disciplines technologiques., Cachan Paris | intranet.pdf
- Giordan, A. (1991) modelisation_dans l'enseignement_et la vulgarisation_scientifique_pd

Références impression 3D

- Download UCSF Chimera: http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html (Mac-windows-linux)
- Eduardos_Guide_for_Printing_Proteins.pdf
- Thingiverse - education - science | Thingiverse - education - biology
- Edutechwiki : Fabrication avec une imprimante 3D
- https://fablab.univ-tlse3.fr/wiki/images/d/db/Tuto_3D_printing.pdf
- Erreurs communes lors d'impression 3D
- Exemples de molécules converties en .stl

Biologie et didactique

- Bio-Tremplins Des molécules en volume et en relief en classe ... impression 3D pour l'enseignement des sciences
- Herman Tim, Morris Jennifer, Colton Shannon, Batiza Ann, Patrick Michael, Franzen Margaret, & Goodsell David S. (2006). Tactile teaching: Exploring protein structure/function using physical models*. Biochemistry and Molecular Biology Education, 34(4), 247-254. https://doi.org/10.1002/bmb.2006.494034042649
- Liste de protéines pour l'evolution https://tinyurl.com/listprot